

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/22569>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

kan maximaal 2 jaar duren. In dit geval wordt het onderscheid tussen het HBO- en het MBO-onderwijs duidelijker en inzichtelijker, ook voor de praktijk. De MBO-V's kunnen de verpleegkundige assisteren bij het uitvoeren van het verpleegkundige handelen.

– Omdat de verpleegkunde verschillende domeinen kent (praktijk, onderwijs, management en onderzoek) zijn er hoogopgeleide verpleegkundigen voor alle vier deze terreinen nodig. Zoals het geval is bij andere disciplines is een wetenschappelijke opleiding (of verplegingswetenschap) een vereiste. Behalve een wetenschappelijke fundering in de methoden en technieken van onderzoek en in de theorievorming, is ook een beroepsinhoudelijke verdieping of een specialisatie noodzakelijk. Managementvaardigheden en vaardigheden in het geven van onderwijs kunnen ook tijdens de opleiding geleerd worden.

– Promotieonderzoek in de verpleging wordt meer een regel dan een uitzondering. Verplegingswetenschappers kunnen, door het opzetten en uitvoeren van onderzoeksprogramma's, het geheel van verpleegkundige kennis ontwikkelen en zodoende kunnen zij een belangrijke bijdrage leveren aan wetenschappelijk onderbouwde ('evidence-based') verpleegkundige praktijk. Dat komt zeker ten goede aan de kwaliteit van de geleverde zorg.

– Omdat het over een samenhangend opleidingsstelsel gaat zullen doorstroombmogelijkheden aanwezig moeten zijn om het geheel van mogelijke opleidingen op het terrein van de verpleging inzichtelijker te maken. Samenwerking tussen de verschillende instellingen, vooral tussen het HBO en de universiteit, is nodig.

– De implementatie van het geschetste stelsel vraagt om nauwe samenwerking tussen de verschillende instituten en beroepsgroepen, waarbij kwaliteitstoetsing een belangrijke plaats in het onderwijs zal moeten innemen.

– Voor de praktijk is het ook van belang dat functieprofielen uit de eindtermen van de opleidingen voortvloeien. Dit houdt in dat de eindtermen van de opleiding verplegingswetenschap in functieprofielen voor de arbeidsmarkt vertaald moeten worden. Tenslotte vraagt het ontwikkelen van standaarden en protocollen voor professionele beroepsuitoefening meer aandacht.

LITERATUUR

- ¹ Commissie Kwalificatiestructuur Verpleging en Verzorging. Ge-kwalificeerd voor de toekomst. Zoetermeer/Rijswijk: Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen en Ministerie van Volksge-zondheid, Welzijn en Sport, 1996.
- ² Commissie Positiebepaling Beroep van Verpleegkundige en Verzor-gende. In hoger beroep: perspectief voor de verplegende en verzor-gende beroepen. Rijswijk: Ministerie van WVC, 1991.
- ³ Nationale Raad voor de Volksgezondheid (NRV). Verpleegkundig beroepsprofiel. Zoetermeer: NRV, 1988.
- ⁴ Halbertsma J. De ICIDH: reikwijdte en vormen van gebruik. WHO Collaborating Centre. Zoetermeer: Nationale Raad voor de Volks-gezondheid, 1994.
- ⁵ Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (Wet BIG). Staatsblad 655, 11 november 1993.
- ⁶ Romiszowski A.J. Designing instructional systems. Decision making in course planning and curriculum design. London: Kogan Page/New York: Nichols, 1988.
- ⁷ Landelijk Centrum Verpleging en Verzorging (LCVV). Reactie van het LCVV op het rapport van de Commissie Kwalificatiestructuur Verpleging en Verzorging. Utrecht: LCVV, 1996.

Aanvaard op 30 september 1996

Capita selecta

Neurodegeneratieve aandoeningen en de rol van trinucleotide-repeat-expansie.

I. De ziekten

H.P.H.KREMER EN N.V.A.M.KNOERS

De bouwstenen voor de DNA-code zijn 4 aan een ribo-se-suiker gebonden purine- of pyrimidine-basen, name-lijk adenine (A), guanine (G), cytosine (C) en thymine (T). Trinucleotide-repeats zijn reeksen bestaande uit een vaste sequentie van 3 basen die een aantal malen herhaald wordt in het DNA. Zo'n repeat kan bijvoor-beeld bestaan uit de reeks

-C-A-G-C-A-G-C-A-G-C-A-G-,

Zie ook de artikelen op bl. 2329 en 2333.

waarin de trinucleotide C-A-G viermaal herhaald wordt. Dit soort trinucleotide-repeats komt waarschijnlijk vrij vaak voor in allerhande genen, en het exacte aantal tri-pletten in een repeat binnen zo'n gen kan van indi-vidu tot individu (of liever: van chromosoom tot chro-mosoom) verschillen. De lengte van de repeat kan ech-ter niet onbeperkt zijn. Indien een bepaald aantal triplet-ten overschreden wordt, gaat het gen waarin de repeat voorkomt een veranderd genproduct voortbrengen, het-geen leidt tot een erfelijke ziekte.

Te lange trinucleotide-repeats blijken een rol te spe-len in de pathogenese van een aantal humane neurode-

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Afd. Neurologie en polikliniek Erfelijke Hersenziekten: dr.H.P.H.Kre-mer, neuroloog.
Afd. Anthropogenetica en polikliniek Erfelijke Hersenziekten: dr. N.V.A.M.Knoers, klinisch geneticus.
Correspondentie-adres: dr.H.P.H.Kremer.

generatieve aandoeningen die pas op latere leeftijd tot uiting komen. De ontdekking en de ontraadseling van dit fenomeen in de jaren sedert 1991 werden mogelijk gemaakt door de onstuimige groei van de moleculaire genetica en vormen één van de grootste wetenschappelijke revoluties in de klinische neurologie van na de Tweede Wereldoorlog. De kennis van dit soort mutaties staat nog in de kinderschoenen, maar nu al heeft het geleid tot nieuw begrip van een aantal erfelijke neurodegeneratieve aandoeningen, ziekten waarvan tot nu toe niemand had kunnen vermoeden dat ze een uniek soort moleculaire pathogenese deelden.

Dit is het eerste artikel van een serie van drie artikelen waarin wij ingaan op 5 neurologische aandoeningen die gepaard gaan met zo'n geëxpandeerde trinucleotide-repeat. Deze aandoeningen zijn: de ziekte van Kennedy, de ziekte van Huntington, 2 soorten autosomaal dominante cerebellaire ataxieën (namelijk spinocerebellaire ataxie type 1 (SCA1) en SCA3/ziekte van Machado-Joseph) en zogenaamde 'dentatorubro-pallidoluysian' atrofie. Hoewel deze aandoeningen weinig tot zeer weinig frequent voorkomen, vormen ze waarschijnlijk slechts een klein deel van een groot aantal neurologische en psychiatrische aandoeningen waarbij dit mutatiemechanisme een rol speelt. Andere ziekten waarbij verlengde trinucleotide-repeats een rol spelen, zoals het fragile-X-syndroom (een X-gebonden mentale retardatie), dystrophia myotonica (een spierziekte) of de ataxie van Friedreich, noemen wij slechts zijdelings. De moleculaire mechanismen op RNA- en eiwitniveau zijn bij die ziekten namelijk verschillend van de 5 hier besproken aandoeningen.

KLINIEK

Wanneer een trinucleotide-repeat met een normale lengte van generatie op generatie langer wordt (expandeert), kan er een erfelijke aandoening ontstaan. Hoewel het bij de 5 hierna besproken aandoeningen om 5 verschillende genen gaat, vormen ze moleculair gezien één groep, daar ze een identiek soort mutatie hebben ondergaan. Een verlengde CAG-repeat wordt overgeschreven naar het boodschapper-RNA ('messenger'-RNA) en vervolgens vertaald in een te lange glutamineketen in het bijpassende eiwit; het codon CAG codeert immers voor het aminozuur glutamine.

Ziekte van Kennedy. De ziekte van Kennedy, ook wel genoemd 'spinal and bulbar muscle atrophy', is een zeer zeldzame X-gebonden recessieve motorneuron-aandoening.¹ De ziekte begint gewoonlijk tussen het 20e en het 50e levensjaar, met spierzwakte van gelaat en extremiteiten. Na jaren volgen fasciculaties en atrofie van de tong, spraak- en slikstoornissen, fasciculaties in andere spieren, vooral proximale spierzwakte aan armen en benen, lage tot afwezige spierrekkingsreflexen, en gynaecomastie. Infertiliteit is vaak aanwezig, diabetes mellitus soms. Bij zenuwgeleidingsonderzoek kan een subklinische sensibele axonale neuronopathie gevonden worden. Door de zeer langzame progressie hebben patiënten waarschijnlijk een vrijwel normale levensverwachting.² De belangrijkste doodsoorzaak is verslikking. Bij

de ziekte van Kennedy blijkt een CAG-repeat in de androgeenreceptor geëxpandeerd te zijn.³

Ziekte van Huntington. De ziekte van Huntington is de meest voorkomende van de hier besproken aandoeningen, met een prevalentie in West-Europa en Noord-Amerika van 5-10 per 100.000 inwoners.⁴⁻⁶ George Huntington beschreef in 1872 de belangrijkste verschijnselen: onwillekeurige, choreatische bewegingen, dementie en psychiatrische stoornissen.⁷ Andere verschijnselen zijn: oogbewegingsstoornissen, moeite met het uitvoeren van complexe willekeurige motorische handelingen, moeite met staan en lopen en, tegen het einde van de ziekte, gewichtsverlies.⁸ Naast chorea worden ook hypokinesie, rigiditeit en dystonie gezien. Psychiatrische verschijnselen zijn depressie, manische episoden, psychotische wanen, karakterveranderingen en agressiviteit. Vrijwel zonder uitzondering is dementie aanwezig van het zogenaamde subcorticale type.⁹ Hoewel de aandoening gewoonlijk tussen het 25e en het 45e levensjaar begint, krijgt 10% van de patiënten reeds voor het 20e of zelfs reeds voor het 10e jaar verschijnselen: de zogenaamde juveniele vorm van de ziekte. Kinderen zijn vooral hypokinetisch en rigide, met ernstige cognitieve problemen, en met in 50% van de gevallen epilepsie. Patiënten die de ziekte na het 65e levensjaar krijgen, hebben meestal uitgesproken chorea, maar blijven cognitief relatief goed functioneren. De ziekteduur is gemiddeld 17 jaar, maar kan variëren van 2 tot meer dan 40 jaar.¹⁰ Hoewel reeds in 1983 werd gevonden dat het gen op de korte arm van chromosoom 4 gelegen is, duurde het tot 1993 voordat een Amerikaans-Brits consortium een verlengde CAG-repeat vond in een nieuw en onbekend gen, IT15 genaamd, welke verband hield met deze aandoening.¹¹

Autosomaal dominante cerebellaire ataxieën. De autosomaal dominante cerebellaire ataxieën (ADCA's) vormen genetisch en in mindere mate klinisch een heterogene groep met als gemeenschappelijke kenmerk cerebellaire ataxie, veelal beginnend als cerebellaire loopstoornis en dysartrie. De armen en handen zijn vaak pas laat aangedaan. Met de progressie van de ziekte treden ook andere verschijnselen op, zoals N. opticus-atrofie, oogbewegingsstoornissen, piramidale stoornissen, extrapiramidale verschijnselen (zoals parkinsonisme en dystonie), mictieproblemen en een axonale polyneuropathie. In een laat stadium van de ziekte kan dementie optreden, maar dat is zeldzaam. Opvallend in veel van de getroffen families is de variatie in klinische presentatie binnen de familie, zowel wat betreft beginleeftijd als wat betreft neurologische verschijnselen en snelheid van beloop.^{12 13} Ook beelden die aanvankelijk als aparte ziekten beschouwd waren, konden binnen de groep van de ADCA's ondergebracht worden, zoals de ziekte van Machado-Joseph. De ziekte van Machado-Joseph werd in eerste instantie beschreven als een aandoening met ataxie, dystonie, spieratrofie en opmerkelijke oogbewegingsstoornissen bij Portugezen afkomstig van de Azoren. Al snel bleek binnen families echter een veel grotere klinische heterogeniteit te bestaan dan men aanvankelijk had gedacht. De klinische en genetische nomenclatuur binnen de groep ADCA's overlapt elkaar

Indeling van autosomaal dominante ataxieën						
<i>klinische indeling</i>		<i>chromosoom</i>	<i>locus</i>	<i>gen</i>	<i>CAG-expansie?</i>	
ADCA1						
ataxie	}	{	6p22-23	SCA1	SCA1	aangetoond
oogbewegingsstoornissen			12q23-24.1	SCA2	?	vermoed door anticipatie in families*
extrapiramidale stoornissen			14q24-32	SCA3/MJD	MJD1	aangetoond
piramidale stoornissen						
axonale polyneuropathie						
amyotrofie		16q	SCA4	?	?	
N. opticus-afwijking		11	SCA5	?	vermoed door anticipatie in families*	
overige vormen		?	?	?	?	
ADCA2						
als ADCA1, maar met retinale pigmentafwijkingen/maculadystrofie		3p12-21.1	SCA7	?	vermoed door anticipatie in families*	
ADCA3						
relatief mild beloop, met laat begin, geïsoleerde ataxie, zonder multisysteemaandoening		?	?	?	?	

CAG = cytosine-adenine-guanine; ADCA = autosomaal dominante cerebellaire ataxie; SCA = spinocerebellaire ataxie; ? = onbekend; MJD = ziekte van Machado-Joseph.
*Anticipatie wil zeggen dat de ziekte in elke volgende generatie op jongere leeftijd begint.

niet geheel en kan wel eens voor problemen zorgen (tabel). Families waarin de ataxie segregiert (gezamenlijk overerft) met DNA-merkers op chromosoom 6 (SCA1-families) bleken een CAG-expansie in een nieuw ontdekt gen te hebben,^{14 15} terwijl families met de ziekte van Machado-Joseph, maar ook andere meer ‘klassieke’ ADCA-families (dat wil zeggen families zonder het kenmerkende Machado-Joseph-fenotype) een CAG-expansie in een gen op chromosoom 14 hadden (locus SCA3).¹⁶⁻¹⁸ Er zijn inmiddels zeer sterke aanwijzingen dat ook bij families met een aangetast gen op chromosoom 12 (locus SCA2) en bij families waarbij naast de ADCA ook retinale pigmentafwijkingen voorkomen (klinisch ADCA2 genoemd, genetisch SCA7), sprake moet zijn van een expanderende CAG-repeat.¹⁹

Dentatorubro-pallidoluysische atrofie. Dentatorubro-pallidoluysische atrofie (DRPLA) is een zeldzame aandoening die haar naam ontleent aan de karakteristieke neuropathologische afwijkingen. De ziekte is vooral in Japan in haar familiale vorm beschreven, maar ook Amerikaanse en Europese families zijn bekend, soms met klinische verschijnselen die iets afwijken van de hierna genoemde karakteristieken.^{20 21} Er kunnen 3 klinische fenotypen onderscheiden worden: ataxie gevolgd door choreo-athetose; het pseudo-Huntington-type, met choreatische bewegingen en dementie; en een progressieve myoclonus-epilepsie, met aanvankelijk myoclonus en gegeneraliseerde aanvallen en later progressieve mentale deterioratie. Verschillende fenotypen kunnen voorkomen binnen één familie, maar cerebellaire ataxie is vrijwel altijd aanwezig.²²⁻²⁴ De ziekte kan beginnen op een leeftijd van 6 tot 69 jaar, de gemiddelde ziekteduur bedraagt ongeveer 10 jaar, en patiënten overlijden tussen hun 20e en 75e jaar.²² Anticipatie (dat wil zeggen dat de ziekte in elke volgende generatie op jongere leeftijd begint) werd gevonden in enkele families, waarbij een vroeg begin samenging met myoclonus-epilepsie en een laat begin met ataxie, dementie en choreo-athetose. Vrij

snel na de ontdekking van de CAG-expansie bij de ziekte van Huntington werd een gelijksoortige CAG-expansie gevonden in het DRPLA-gen.^{25 26}

PATHOLOGIE

Karakteristiek voor al deze aandoeningen is de selectieve neuronale degeneratie die ten grondslag ligt aan de klinische verschijnselen. Bepaalde groepen van neuronen sterven af, terwijl andere celgroepen intact blijven. Zo verdwijnen er bij de ziekte van Kennedy motorische voorhoorncellen in het ruggenmerg en de hersenstam en sensible neuronen van het ganglion dorsale; bij de ziekte van Huntington verdwijnen neuronen in de nucleus caudatus, het putamen, de cortex en bepaalde subcorticale gebieden; bij ADCA’s cerebellaire Purkinje-cellen en neuronen in diverse hersenstamgebieden en het ruggenmerg; en bij DRPLA verdwijnen neuronen in de nucleus dentatus van het cerebellum, de nucleus ruber, de globus pallidus en de nucleus subthalamicus (corpus Luysii). Het is onduidelijk hoe en waarom deze neuronen zo selectief verloren gaan. Karakteristieke insluitsels (zoals bij de ziekte van Alzheimer de neurofibrillaire ‘tangles’, of bij de ziekte van Parkinson de Lewy-lichaampjes) ontbreken.

DIAGNOSTIEK EN GENETISCHE COUNSELING

Voor de ontdekking van de CAG-repeat-expansies was de differentiaaldiagnostiek van de hier beschreven neurologische aandoeningen moeizaam. Vaak moesten uitgebreide neuroradiologische en biochemische onderzoeken verricht worden aangezien de diagnose slechts op basis van de klinische verschijnselen gesteld kon worden, met uitsluiting van andere mogelijke oorzaken. Tegenwoordig is het mogelijk via een eenvoudige en goedkope DNA-test met zekerheid een diagnose te stellen. Zo’n diagnostische test geeft immers informatie over het aantal tripletten in een gen en kan in Nederland in principe via ieder klinisch genetisch centrum verricht worden.

Ook vrijwel 100% betrouwbare en, technisch gezien, altijd uitvoerbare presymptomatische diagnostiek bij familieleden van getroffen individuen is nu mogelijk. Tot voor kort was men aangewezen op indirecte DNA-diagnostiek, waarbij gebruikgemaakt werd van het gegeven dat bepaalde polymorfe DNA-merkers aantoonbaar waren die in de nabijheid van het betreffende ziektegen gelegen zijn (genetische koppeling). Met de huidige directe bepaling van repeat-lengten is het niet meer vereist dat meer familieleden met en zonder de aandoening beschikbaar zijn voor het diagnostisch onderzoek. Alleen het DNA van degene die (pre)symptomatische diagnostiek wenst, is nog nodig. Deze directe analyse geeft absolute zekerheid over het wel of niet drager zijn van het gen en dus over het al of niet krijgen van de aandoening. Uiteraard behoort aan de uitvoering van presymptomatische diagnostiek uitvoerige counseling over de mogelijke consequenties van zowel een positieve als een negatieve uitslag vooraf te gaan. Even belangrijk zijn ook de counseling en de begeleiding op sociaal-emotioneel en maatschappelijk gebied na de test. De psychosociale effecten van deze directe predictieve diagnostiek op de lange termijn zijn nog niet goed bekend, maar met name bij de ziekte van Huntington is reeds veel onderzoek verricht in de tijd dat presymptomatische tests door middel van koppelingsonderzoek verricht werden. De aanvankelijke vrees dat het ontvangen van slecht nieuws zou kunnen leiden tot catastrofale reacties zoals suïcide, depressies, werkproblemen of antisociaal gedrag bleken ongegrond. Zowel mensen die goed nieuws (dat is 'u bent geen gendrager') als mensen die slecht nieuws ontvingen, bleken na een aantal maanden beter te scoren op tests die hun algemeen psychisch welbevinden maten, hoewel in de periode direct na het vernemen van het testresultaat veel psychische problemen gevonden werden.²⁷⁻²⁸ Een interessant fenomeen deed zich voor in de groep mensen die goed nieuws ontvingen. Bij hen werd nogal eens zogenaamde overlevingsschuld ('survivor guilt') gevonden.²⁹⁻³² Men moet zich overigens realiseren dat wereldwijd slechts 10-20% van de risicodragers zich laat testen voor de ziekte van Huntington. Blijkbaar gaat het hier om een geselecteerde groep individuen voor wie het verminderen of elimineren van onzekerheid bij het nemen van beslissingen over relaties en voortplanting, financiële en zakelijke beslissingen of bij algemene toekomstplanning een zeer belangrijke overweging vormt.³³ Een reden om een test niet te ondergaan kan onder andere zijn de overweging dat de ziekte vooralsnog onverbiddelijk een verslechtering van de gezondheid veroorzaakt waar nog geen oorzakelijke behandeling tegen bestaat. Uiteraard zal zo'n overweging in families met een ADCA anders kunnen uitvallen, bijvoorbeeld indien er sprake is van een laat beginnende, goedaardig verlopende variant (zoals ADCA3). Een andere overweging, zeker in de toekomst, zou van verzekeringstechnische aard kunnen zijn, namelijk dat een niet-symptomatische gendrager als niet-verzekerbare beschouwd kan worden. Wat ook de overwegingen mogen zijn, de uitgebreide counseling bij zo'n genetische test moet uitgaan van de autonomie van de aanvragende risicodrager.

De betrokken arts of psycholoog dient inzicht te geven in de redenen voor de vraag, de aanvrager te steunen in zijn of haar innerlijke strijd en uiteindelijke emoties, maar mag nooit directief worden.

Er bestaat bij dit soort aandoeningen geen goede of slechte beslissing, alleen een moeilijke beslissing. Internationaal is er consensus over dat deze vorm van genetische counseling dan ook thuishoort in gespecialiseerde centra, in Nederland bij de Klinisch-Genetische Centra.

De volgende patiëntenverenigingen in Nederland zijn actief op het gebied van de genoemde aandoeningen:

– ADCA-Vereniging Nederland: Duivenkamp 36, 3607 AB Maarssen, telefoon: 0346-570580/563913. Deze vereniging is ook voor patiënten met sporadische laat beginnende ataxieën zoals multipale systeematrofie.

– Vereniging van Huntington: Landelijk bureau: Scheveningseweg 56, 2517 KW 's-Gravenhage, telefoon: 070-3557414.

LITERATUUR

- Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology* 1968;18:671-80.
- Harding AE, Thomas PK, Baraitser M, Bradbury PG, Morgan-Hughes JA, Ponsford JR. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:1012-9.
- La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991;352:77-9.
- Bruyn GW. Huntington's chorea – Historical, clinical and laboratory synopsis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*, Vol. 6: Diseases of the basal ganglia. Amsterdam: North-Holland, 1968:298-378.
- Hayden MR. Huntington's Chorea, Berlijn: Springer, 1981.
- Hayden MR, Kremer B. Huntington disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1994:4483-4510.
- Huntington G. On chorea. *Med Surg Rep* 1872;26:317.
- Penney jr JB, Young AB, Shoulson I, Starosta Rubenstein S, Snodgrass SR, Sanchez Ramos J, et al. Huntington's disease in Venezuela: 7 years of follow-up on symptomatic and asymptomatic individuals. *Mov Disord* 1990;5:93-9.
- Brandt J, Butters N. The neuropsychology of Huntington's disease. *Trends Neurosci* 1986;9:118-120.
- Roos RA, Hermans J, Vegter-van der Vlis M, Ommen GJ van, Bruyn GW. Duration of illness in Huntington's disease is not related to age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:98-100.
- The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993;72:971-83.
- Harding AE. The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984: 129-165.
- Durr A, Chneiweiss H, Khati C, Stevanin G, Cancel G, Feingold J, et al. Phenotypic variability in autosomal dominant cerebellar ataxia type I is unrelated to genetic heterogeneity. *Brain* 1993;116:1497-508.
- Orr HT, Chung MY, Banfi S, Kwiatkowski jr TJ, Servadio A, Beaudet AL, et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993;4:221-6.
- Banfi S, Servadio A, Chung MY, Kwiatkowski jr TJ, McCall AE, Duvick LA, et al. Identification and characterization of the gene causing type 1 spinocerebellar ataxia. *Nat Genet* 1994;7:513-20.
- Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994;8:221-8.
- Schols L, Vieira-Saecker AM, Schols S, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Trinucleotide expansion within the MJD 1 gene presents clinically as spinocerebellar ataxia and occurs most frequently in German SCA patients. *Hum Mol Genet* 1995;4:1001-5.

- ¹⁸ Cancel G, Abbas N, Stevanin G, Durr A, Chneiweiss H, Neri C, et al. Marked phenotypic heterogeneity associated with expansion of a CAG repeat sequence at the spinocerebellar ataxia 3/Machado-Joseph disease locus. *Am J Hum Genet* 1995;57:809-16.
- ¹⁹ Trottier Y, Lutz Y, Stevanin G, Imbert G, Devys D, Cancel G, et al. Polyglutamine expansion as a pathological epitope in Huntington's disease and four dominant cerebellar ataxias. *Nature* 1995;378:403-6.
- ²⁰ Warner TT, Williams LD, Walker RW, Flinter F, Robb SA, Bunday SE, et al. A clinical and molecular genetic study of dentatorubro-pallidoluysian atrophy in four European families. *Ann Neurol* 1995;37:452-9.
- ²¹ Burke JR, Wingfield MS, Lewis KE, Roses AD, Lee JE, Huette C, et al. The Haw River syndrome: dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA) in an African-American family. *Nat Genet* 1994;7:521-4.
- ²² Naito H, Oyanagi S. Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis: Hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Neurology* 1982;32:798-807.
- ²³ Iizuka R, Hirayama K, Machara KA. Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy: a clinico-pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1288-98.
- ²⁴ Warner TT, Lennox GG, Janota I, Harding AE. Autosomal-dominant dentatorubropallidoluysian atrophy in the United Kingdom. *Mov Disord* 1994;9:289-96.
- ²⁵ Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 1994;6:9-13.
- ²⁶ Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K, Shirayama T, Ohsaki E, Bundo M, et al. Dentatorubral and pallidoluysian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Nat Genet* 1994;6:14-8.
- ²⁷ Wiggins S, Whyte P, Huggins M, Adam S, Theilmann J, Bloch M, et al. The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. Canadian collaborative study of predictive testing. *N Engl J Med* 1992;327:1401-5.
- ²⁸ Tibben A, Duivenvoorden HJ, Niermeijer MF, Vegter-van der Vlis M, Roos RA, Verhage F. Psychological effects of presymptomatic DNA testing for Huntington's disease in the Dutch program. *Psychosom Med* 1994;56:526-32.
- ²⁹ Huggins M, Bloch M, Wiggins S, Adam S, Suchowersky O, Trew M, et al. Predictive testing for Huntington disease in Canada: adverse effects and unexpected results in those receiving a decreased risk. *Am J Med Genet* 1992;42:508-15.
- ³⁰ Tibben A, Frets PG, Kamp JJ van de, Niermeijer MF, Vegter-van der Vlis M, Roos RA, et al. On attitudes and appreciation 6 months after predictive DNA testing for Huntington disease in the Dutch program. *Am J Med Genet* 1993;48:103-11.
- ³¹ Tibben A, Duivenvoorden HJ, Vegter-van der Vlis M, Niermeijer MF, Frets PG, Kamp JJ van de, et al. Presymptomatic DNA testing for Huntington disease: identifying the need for psychological intervention. *Am J Med Genet* 1993;48:137-44.
- ³² Tibben A, Vegter-van der Vlis M, Roos RA, Kamp JJ van de, Frets PG, Verhage F. Presymptomatische DNA-diagnostiek bij de chorea van Huntington: reacties op de zekerheid niet-gedrager te zijn. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:701-4.
- ³³ Tibben A, Frets PG, Kamp JJ van de, Niermeijer MF, Vegter-van der Vlis M, Roos RA, et al. Presymptomatic DNA-testing for Huntington disease: pretest attitudes and expectations of applicants and their partners in the Dutch program. *Am J Med Genet* 1993;48:10-6.

Aanvaard op 22 juli 1996

Neurodegeneratieve aandoeningen en de rol van trinucleotide-repeat-expansie. II. Moleculaire genetica

N.V.A.M.KNOERS EN H.P.H.KREMER

Het ontstaan van bepaalde erfelijke neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Huntington kan in verband worden gebracht met de expansie van specifieke DNA-sequenties op diverse plaatsen in het genoom. In het voorgaande artikel werden de ziekten beschreven die samenhangen met expansie van zogenaamde trinucleotide-repeats. In dit artikel beschrijven wij de moleculair-genetische kenmerken van deze ziekten.

REPEATS: MOLECULAIRE BASISBEGRIPPEN

DNA is opgebouwd uit ketens met een ruggengraat van suikermoleculen (ribosen), gekoppeld door een anorganische fosfaatgroep. De riboseketen heeft een richting: een 5'-koolstofatoom in het molecuul is gekoppeld aan een 3'-koolstofatoom in het voorgaande ribosemolecuul. De keten heeft dus aan het ene uiteinde nog een vrije 5'-kant, aan het andere uiteinde een vrije 3'-kant. Vanaf ieder ribose-element steekt een base uit: adenine (A), guanine (G), cytosine (C) of thymine (T) (figuur 1).

Zie ook de artikelen op bl. 2325 en 2333.

Codon. De opeenvolging van deze ribonucleotiden vormt een code waarbij een groep van 3 basen een codon vormt dat codeert voor één bepaald aminozuur. Opeenvolgende codons vormen als het ware de letters die de sequentie bepalen van de aminozuren in een eiwit. Unieke sequenties geven aan waar op het DNA-molecuul begonnen kan worden met het aflezen (de transcriptie) van DNA naar 'messenger'-RNA (mRNA). Op het mRNA geeft een ATG-startcodon, coderend voor het aminozuur methionine, de plaats aan vanwaar de vertaling (translatie) van mRNA naar het feitelijke eiwit kan beginnen. Transcriptie en translatie lopen van de 5'- naar de 3'-kant van de keten. Een deel van het mRNA wordt wel afgeschreven van het DNA, maar niet vertaald in eiwit omdat het aan de 5'-kant voor het ATG-startcodon ligt, of helemaal aan het einde, aan de 3'-kant achter het stopcodon. Deze uiteinden heten respectievelijk de 5'-UTR en de 3'-UTR (van 'untranslated region').

Exon en intron. Het voor eiwit coderend gebied wordt exon genoemd. DNA bevat echter niet alleen coderende delen. Het grootste deel van het molecuul bestaat zelfs uit een zogenaamde intronsequentie: niet-coderende ge-

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Afd. Anthropogenetica en polikliniek Erfelijke Hersenziekten: dr. N.V.A.M.Knoers, klinisch geneticus.
Afd. Neurologie en polikliniek Erfelijke Hersenziekten: dr.H.P.H.Kremer, neuroloog.
Correspondentie-adres: dr.H.P.H.Kremer.